

Роль диеты и физической активности в терапии пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Драпкина О. М.^{1,2}, Дуболазова Ю. В.¹, Елиашевич С. О.¹

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Высокий индекс массы тела — доказанный фактор риска сердечной недостаточности (СН) как со сниженной фракцией выброса (ФВ), так и с сохраненной ФВ. В качестве первичной профилактики, а также в целях предотвращения прогрессирования хронической СН, лечение сопутствующей патологии, такой как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение рассматривают как патогенетически обусловленный подход. Безопасность и эффективность терапии ожирения при СН с сохраненной ФВ изучены мало. Не утихает дискуссия о наличии так называемого «парадокса ожирения», согласно которому повышение индекса массы тела ассоциировано с низким риском общей смертности. Как известно, ожирение ассоциировано с гипертрофией и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Длительность существования морбидного ожирения влияет на обратимость изменений ЛЖ в ответ на снижение веса. Важно

также, что при наличии ожирения наблюдается четырехкратное увеличение распространенности обструктивного апноэ во сне, которое участвует в патогенез СН. В статье представлен обзор имеющихся публикаций о безопасности и эффективности применения немедикаментозных методов лечения ожирения при СН с сохраненной ФВ ЛЖ.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ожирение, диета, физическая активность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(2): 73–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-73-80>

Поступила 14/11-2016

Принята к публикации 19/01-2017

The role of diet and physical activity in therapy of cardiovascular patients with normal ejection fraction

Drapkina O. M.^{1,2}, Duboglavova Yu. V.¹, Eliashevich S. O.¹

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow, Russia

High body mass index is a proven risk factor for heart failure (HF) with either reduced and normal ejection fraction (EF). As primary prevention, and to prevent progression of chronic HF, it is pathogenetically evident to manage comorbidities as arterial hypertension, diabetes, obesity. Safety and efficacy of obesity treatment for HF with normal EF course is not studied well. There is still a discussion on the “obesity paradox” taken that body mass index increase is associated with lower risk of overall mortality. It is known that obesity is related to hypertrophy and dysfunction of the left ventricle (LV). Duration of morbid obesity course influences the reversibility of LV changes in response to weight

reduction. It is important as well, that in obesity there is four-time growth of prevalence of obstructive sleep apnea that plays role in HF pathogenesis. The article provides review of recent publications on safety and efficacy of non-medication methods for obesity treatment in HF with normal EF.

Key words: heart failure with normal ejection fraction, obesity, diet, physical activity.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(2): 73–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-73-80>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, МПК — максимальное потребление кислорода, ОР — относительный риск, ОТ — окружность талии, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СН-снФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СН-срФВ — сердечная недостаточность со средней фракцией выброса, СН-сФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрий-уретический пептид, NYHA (New-York Heart Association) — Нью-Йоркская ассоциация сердца, VO_{2max} — время максимального физического усилия.

Введение

В развитых странах распространенность сердечной недостаточности (СН) составляет ~1-2% среди взрослого населения. У лиц >70 лет она достигает >10% [1]. Пожизненный риск развития СН

в возрасте 55 лет составляет 33% для мужчин и 73% для женщин. Доля пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса (СН-сФВ) по данным клинических исследований варьирует от 22% до 73% в зависимости от определения, используемого при поста-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 454-11-32

e-mail: Drapkina@bk.ru

[Драпкина О. М.* — ¹д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, первый заместитель директора по научной и лечебной работе, ²профессор кафедры факультетской терапии, Дуболазова Ю. В. — к.м.н., с.н.с., Елиашевич С. О. — лаборант-исследователь].

Таблица 1

Определение СН-сФВ, СН-срФВ и СН-снФВ, адаптировано по [1]

Тип СН	СН-снФВ	СН-срФВ	СН-сФВ
Критерий	1 Симптомы ± признаки	Симптомы ± признаки	Симптомы ± признаки
	2 ФВ ЛЖ <40%	ФВ ЛЖ 40-49%	ФВ ЛЖ ≥50%
	3 -	1. Повышенный уровень НУП. 2. Один из дополнительных критериев: А. Значимое структурное заболевание сердца (ГЛЖ и/или ДЛП), Б. Диастолическая дисфункция	1. Повышенный уровень НУП. 2. Один из дополнительных критериев: А. Значимое структурное заболевание сердца (ГЛЖ и/или ДЛП) Б. Диастолическая дисфункция

Примечание: НУП — натрийуретический пептид, ДЛП — дилатация левого предсердия.

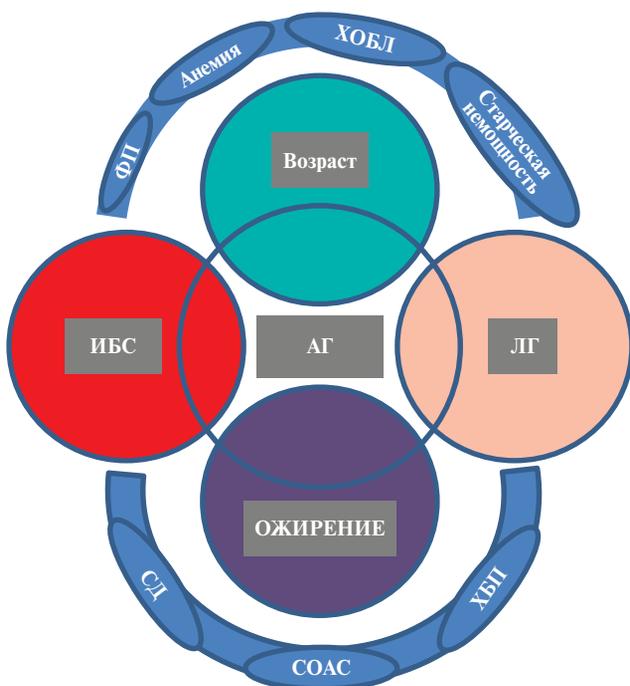


Рис. 1 Фенотипы СН-сФВ и коморбидность, адаптировано по [3].
Примечание: ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП — хроническая болезнь почек.

новке диагноза, коморбидности, пола, возраста лиц в изученной популяции и года публикации результатов исследования.

В рекомендациях Европейского общества по СН 2016г предложена новая классификация СН, основанная на величине ФВ левого желудочка (ФВ ЛЖ) (таблица 1). У пациентов с ФВ ЛЖ ≥50% и соответствующими клинико-лабораторными признаками вероятно наличие СН-сФВ. Наличие только лишь ультразвуковых признаков диастолической дисфункции не доказывает диагноз СН.

В отдельную группу выделена СН со средней ФВ (СН-срФВ) от 40% до 49%, представляющая собой “серую зону”. Эксперты считают, что эта группа пациентов нуждается в тщательном наблюдении с целью определения дальнейшего прогноза.

СН со сниженной фракцией выброса (СН-снФВ) — ФВ ЛЖ <40%. Разделение пациентов с СН на группы в соответствии с величиной ФВ ЛЖ важно вследствие различной этиологии, демографических признаков, сопутствующей патологии и реакции на терапию [1].

Диагностика хронической СН-сФВ сложнее, чем диагностика СН-снФВ. У пациентов с СН-сФВ в большинстве случаев отсутствует дилатация ЛЖ, но вместо этого имеется увеличение толщины стенки ЛЖ и/или увеличение размера левого предсердия как признака повышенного давления наполнения. СН-сФВ зачастую является частью “союза” сочетанных заболеваний: сердечно-сосудистых, метаболических, патологии почек и возрастных изменений.

Ряд исследователей предлагает классифицировать СН-сФВ на основании патофизиологических механизмов, по клинико-этиологическому принципу, типу клинических проявлений и фенотипу [2]. Другие авторы выделяют только клинические фенотипы СН-сФВ и сопутствующую патологию; предлагают ориентироваться на четыре наиболее часто встречающихся фенотипа, в основе которых лежат: пожилой и старческий возраст, ожирение, легочная гипертензия (ЛГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (рисунок 1) [3].

Артериальная гипертензия (АГ) является той неизменной платформой, на которой развивается СН-сФВ. Именно поэтому врачу следует уделять особое внимание контролю артериального давления (АД) и подбору антигипертензивной терапии. По данным крупных клинических исследований, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов снижают заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых причин [4]. По данным исследования ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial), в котором участвовали >25600 чел. из 40 стран, включая Россию, доказана эффективность телмисартана в дозе 80 мг/сут., которая была сопоставима с рамиприлом в дозе 10 мг/сут. В ходе этого исследования было продемонстрировано снижение риска

инфаркта миокарда, инсульта, смерти от сердечно-сосудистых причин на фоне его приема у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) в анамнезе [4]. По данным исследований ONTARGET и PROFESS/TRANSCEND (The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes/Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) телмисартан снижает риск развития новых случаев СД-2 [5]. У пациентов с уже имеющимся СД-2 телмисартан оказывает выраженное нефропротективное действие и замедляет снижение скорости клубочковой фильтрации [4]. Это имеет значение в контексте коморбидности у пациентов с СН-сФВ. Влияние телмисартана на инсулинорезистентность путем стимуляции PPAR- γ рецепторов — рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами, оказывает антиокислительное, антипролиферативное действия, уменьшает воспаление [6]. Однако учитывая, что большинству пациентов с сопутствующей патологией — ожирением, СД-2 и др., предпочтительно назначение комбинации антигипертензивных препаратов. Комбинация блокаторов ангиотензиновых рецепторов и блокаторов кальциевых каналов является высоко эффективным способом контроля АД у большинства пациентов, что было показано в многочисленных клинических исследованиях. В исследовании TEAMSTA Severe (Single-Pill Combination of Telmisartan/Amlodipine in Patients With Severe Hypertension) комбинация телмисартана 80 мг и амлодипина 10 мг 1 раз в сут. обеспечивала значительно более выраженный антигипертензивный эффект чем монотерапия, при этом 80% антигипертензивного эффекта достигалось уже через 2 нед. от начала терапии. Данная комбинация была изучена у различных групп пациентов, в т.ч. при тяжелой, неконтролируемой АГ, сопутствующем СД-2, ожирении, метаболическом синдроме. Применение комбинации телмисартана и амлодипина позволяет добиться снижения и поддержания целевых значений АД у пациентов высокого риска, включая пациентов с тяжелой АГ, СД-2 и ожирением [7].

Возраст, ожирение, ЛГ и ИБС воздействуют на клиническое течение и прогрессирование СН-сФВ. СН-сФВ — наиболее часто встречающаяся форма СН у пожилых. Ежегодно распространенность СН среди мужчин и среди женщин удваивается с каждым десятилетием в возрасте >65 лет, а преобладание СН возрастает с 0,5% в группе 20-39 лет до $\geq 10\%$ у пациентов ≥ 80 лет. Пациенты старшего возраста имеют значительный риск смерти после установления диагноза СН, и нормальная ФВ ЛЖ не гарантирует благоприятный исход [8].

В популяционных исследованиях получены результаты о высокой частоте СН-сФВ у лиц

пожилого и старческого возрастов. Системные изменения, связанные с возрастом приводят к дисфункции миокарда на “тонком” молекулярном уровне. В новой концепции патогенеза СН-сФВ особое место уделяется системному воспалению как фактору, ассоциированному с сопутствующей патологией и приводящему к повышению жесткости ЛЖ. Клеточные и молекулярные механизмы, способствующие развитию миокардиального фиброза — сниженная биоактивность оксида азота, содержание циклического гуанозин монофосфата и протеинкиназы G, также являются причиной нарушения жизнедеятельности эндотелиальной клетки, которая является неотъемлемой частью сосудистого гомеостаза. Сосудистое русло является “слабым звеном” в цепи возрастных изменений. Основным показателем патологических изменений в эндотелии служит повышение жесткости артерий. Порочный круг замыкается и, в конечном итоге, это приводит к структурным повреждениям и развитию СН-сФВ. Увеличение артериальной жесткости с возрастом можно рассматривать в качестве возможного триггера ремоделирования ЛЖ.

Наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания при СН-сФВ: ожирение, АГ, СД, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), анемия и поражение почек, также связаны с повышением жесткости артерий. Однако стоит отметить, что степень артериальной жесткости выше у пациентов с СН-сФВ, чем у пациентов с такими же сопутствующими заболеваниями, но без СН.

Фенотип “СН-сФВ — ожирение”

Учитывая большую распространенность ожирения во всем мире, целесообразно более подробно остановиться на фенотипе СН-сФВ, связанном с ожирением, и терапии таких пациентов. Высокий индекс массы тела (ИМТ) — доказанный фактор риска для впервые возникшей СН-сФВ и СН-сФВ. Наличие ожирения у пациента осложняет диагностику СН. Это происходит в связи с тем, что при ожирении, так же как при манифестации СН, наблюдаются одышка, сниженная толерантность к физическим нагрузкам и отеки голеней. А наличие большого количества жировой ткани затрудняет получение качественного эхокардиографического изображения [1].

Впервые связь между ожирением и СН-сФВ была отмечена в популяции афроамериканских женщин. По данным исследования I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) ожирение отмечено у 34% пациентов с СН-сФВ [9].

Как известно, ожирение ассоциировано с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) и начальной дисфункцией ЛЖ. В исследовании Dallas Heart Study, центральное (абдоминальное) ожирение коррелировало

с концентрической ГЛЖ, а ожирение по типу “груши” — с эксцентрической ГЛЖ [10].

В ходе проведения ряда клинических исследований были выявлены особенности фенотипа ожирения при СН-сФВ. Среди них можно выделить две главных: корреляция ожирения с артериальной жесткостью у женщин, но не у мужчин, и обратимость изменений ЛЖ в ответ на снижение веса в зависимости от длительности существования морбидного ожирения. Важно также, что при наличии ожирения наблюдалось четырехкратное увеличение распространенности СОАС, которое участвует в патогенезе СН-сФВ посредством различных механизмов: симпатической активации и повышения постнагрузки на ЛЖ; гипоксической легочной вазоконстрикции и снижения преднагрузки на ЛЖ; окислительного стресса и стимуляции воспаления; гипоксии как фактора риска предсердных и желудочковых аритмий [11].

Ведущие механизмы формирования симптомов при СН-сФВ

Существенное внимание уделяется определению центральных и периферических механизмов, лежащих в основе одышки и сниженной физической работоспособности у пациентов с СН.

Основным симптомом у пациентов с СН-сФВ, даже в период компенсации, является выраженная непереносимость физической нагрузки. Она может быть объективно измерена как снижение максимального потребления кислорода (МПК) во время максимального физического усилия ($VO_{2\text{макс}}$), и является определяющим фактором прогноза и качества жизни. МПК может быть измерено во время дозированной физической нагрузки. У испытуемых подсчитывают частоту сердечных сокращений (ЧСС), а МПК рассчитывают путем экстраполяции кривой зависимости “нагрузка — ЧСС”. Обычно для этой цели используются формулы или номограммы, отражающие линейную зависимость между мощностью нагрузки, с одной стороны, и ЧСС или текущим потреблением кислорода — с другой.

Снижение МПК у пациентов СН-сФВ может быть вызвано уменьшением сердечного выброса, сниженной доставкой кислорода к тканям или нарушенной утилизацией кислорода при выполнении физической нагрузки скелетными мышцами. Более ранние исследования свидетельствуют о том, что МПК при СН-сФВ снижается за счет вторичного уменьшения сердечного выброса вследствие невозможности повышения конечного диастолического давления и ударного объема сердца посредством механизма Франка-Старлинга [12].

Учитывая, что большую часть пациентов с СН-сФВ составляют люди пожилого возраста, заслуживает внимания взаимосвязь саркопенического ожирения и физической работоспособности. Под сар-

копеническим ожирением понимают наличие избыточной жировой массы и сниженной мышечной массы. Данная форма ожирения является не просто сочетанием двух состояний, но патогенетически связанным процессом, приводящим к кардио-метаболическим и функциональным нарушениям [13].

Исследование SICA-HF (Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure) показало, что мышечная атрофия является частой сопутствующей патологией у пациентов с СН-сФВ, и ассоциирована с худшей переносимостью физической нагрузки по данным тредмил-теста и теста 6-минутной ходьбы. Большинство исследований было проведено среди пациентов с СН-сФВ. Специфические изменения в скелетной мускулатуре при СН-сФВ менее ясны. Прогрессирующее падение мышечной массы, силы и нарушение функции, которые появляются в процессе старения, связаны со снижением работоспособности (старческой немощностью) и прогрессированием СН-сФВ.

Было показано, что по сравнению со здоровыми лицами, пожилые пациенты с СН-сФВ имеют перераспределение типов волокон скелетной мускулатуры со снижением процента медленных сокращающихся волокон типа I, снижения соотношения типа I к типу II и снижения соотношения капилляров и мышечных волокон. Более того, как соотношение капилляров к мышечным волокнам, так и процент волокон I типа являются достоверными, независимыми предикторами величины МПК. По сравнению со II типом волокон, мышечные волокна I типа, количество которых снижено при СН-сФВ, имеют большую кислородную емкость и плотность митохондрий, распределены непропорционально, что снижает возможность выполнять устойчивую аэробную нагрузку. У мышцей линии Dahl, чувствительных к соли, СН-сФВ связана с достоверными молекулярными, митохондриальными и гистологическими повреждениями в диафрагме и камбаловидной мышце. Физическая активность способствовала предотвращению нарушения сократительной функции как диафрагмы, так и камбаловидной мышцы, и ассоциировалась с сохранением митохондриальной функции [14]. Эти исследования дают ключ к пониманию патофизиологии СН-сФВ.

Уменьшение соотношения капилляры/мышечные волокна у пациентов с СН-сФВ также связано с саркопеническим ожирением и, возможно, приводит к сниженной диффузионной способности O_2 к скелетным мышцам во время нагрузки и, таким образом, ограничивает физическую работоспособность. Потенциальными причинами нарушения функции скелетной мускулатуры могут быть нейроэндокринная активация, симпатическое перевозбу-

ждение, окислительный стресс, воспаление, нарушенный цикл Ca^{2+} и взаимодействия расслабления-сокращения, детренированность.

На втором месте по частоте выявления симптомов у лиц с СН-сФВ стоит одышка. В этом аспекте представляют интерес результаты недавно опубликованного исследования, целью которого было определение прогностического вклада функционального класса (ФК) по NYHA (New-York Heart Association) (ФК NYHA) и других гемодинамических параметров в клинические исходы у пациентов с СН-сФВ [15]. С января 2011г по февраль 2015г в исследование были включены 193 пациента с СН-сФВ. Пациенты с более высоким ФК NYHA (III и IV; n=136) имели более высокий ИМТ ($p=0,004$) и более высокий уровень N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ($p=0,001$) по сравнению с лицами с незначительно выраженными симптомами — II ФК NYHA (n=57). Мультивариантный регрессионный анализ показал, что возраст ($p=0,007$), ИМТ ($p=0,002$), уровень NT-proBNP ($p<0,001$), отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к максимальной скорости кровотока через митральный клапан во время систолы предсердий ($p<0,031$), диастолическое давление в легочной артерии ($p<0,001$) были независимо ассоциированы с ФК в соответствии с классификацией NYHA. Через 21,9 мес. наблюдения, у 64 (33,2%) пациентов была зарегистрирована комбинированная конечная точка, которая включала госпитализацию по поводу СН и/или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин. Главным результатом исследования явилось то, что ФК NYHA являлся независимым предиктором комбинированного исхода — относительный риск (ОР) 2,1; ($p=0,04$), также как, и NT-proBNP — ОР 1,65; ($p<0,001$).

Одышка, как ведущий симптом у пациентов с СН-сФВ, была обусловлена комплексом факторов: высоким ИМТ, диастолической дисфункцией ЛЖ и ЛГ (рисунок 2).

Совершенно логично, что клинически эффективное вмешательство у пациентов с СН-сФВ должно быть направлено на снижение массы тела, уменьшение “жесткости” миокарда и ЛГ. В настоящее время последнее положение требует подтверждения в крупных проспективных исследованиях.

Доказательная база по немедикаментозному лечению ожирения при СН

Возраст, АГ и ожирение являются главными факторами риска увеличения артериальной жесткости. На модели мышей с метаболическим синдромом/ожирением было показано, что набор веса предшествовал повышению артериальной жесткости, которая была обратима при снижении потребления калорий и возврата к нормальному весу [16]. Также у мышей этой линии была выявлена связь

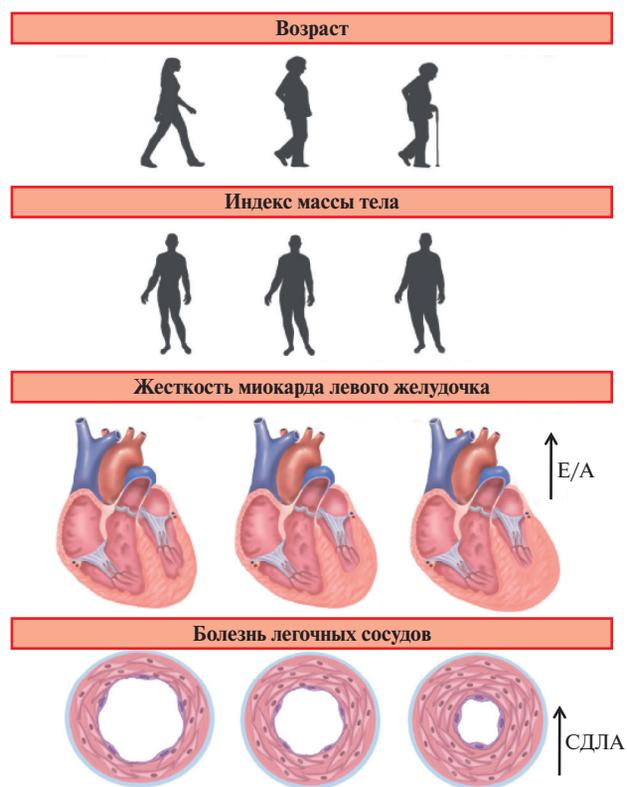


Рис. 2 Причины, влияющие на тяжесть симптомов в соответствии с классом NYHA, у пациентов с СН-сФВ, адаптировано из Daniel Dalos [11].

Примечание: СДЛА — среднее диастолическое давление в легочной артерии.

между повышенной артериальной жесткостью, активацией нервной системы, снижением биоактивности оксида азота и воспалением.

У лиц среднего и пожилого возрастов с избыточной массой тела и ожирением снижение веса при применении низкокалорийной диеты в течение 12 нед. было связано с уменьшением артериальной жесткости [17]. У лиц с морбидным ожирением в группе применения аэробных физических нагрузок и низкокалорийной диеты в течение 7 нед. было выявлено большее снижение жесткости артерий, чем в группе применения одной диеты [17].

Снижение жесткости артерий является одной из задач при лечении пациентов с СН-сФВ и ожирением. В частности, этому способствует физическая нагрузка. Всем пациентам с избыточной массой тела и ожирением с СН-сФВ необходимо рекомендовать снижение массы тела. В настоящее время отмечено, что помимо соблюдения низкоуглеводной диеты с уменьшением суточного калоража на 500-600 ккал, необходима физическая активность [18].

Снижение переносимости физической нагрузки является первым и основным симптомом, приводящим к снижению качества жизни у пациентов с СН-сФВ и статистически значимо коррелирует с наличием ожирения [19].

Показано, что увеличение физической нагрузки у пожилых пациентов с саркопеническим ожирением улучшает функциональный статус. Результаты исследования LIFE-P (Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot) показали, что тренировки улучшают физическую работоспособность в группе участников в возрасте 70–89 лет. Уже через 12 нед. тренировки на выносливость 2–3 сут в нед. приводили к гипертрофии мышц и увеличению площади разных слоев мышечных волокон — как волокон I типа, так и волокон II типа, необходимых для выносливости и силы [20].

Были представлены результаты одноцентрового, рандомизированного, контролируемого исследования, сравнивающего влияние тренировок на выносливость в течение 16 нед. у 53 пожилых пациентов с СН-сФВ. Физическая нагрузка повышала МПК, дыхательный анаэробный порог, дистанцию при тесте 6-минутной ходьбы и качество жизни [21]. По данным другого исследования тренировки на выносливость приводили к достоверному повышению МПК без влияния на жесткость сонных артерий и поток в плечевых артериях [22].

Физическая нагрузка с или без силовой нагрузки является эффективной немедикаментозной терапией клинически стабильных пациентов с СН-сФВ с целью улучшения физической работоспособности и качества жизни.

Однако пациенты с СН-сФВ не всегда могут удовлетворительно переносить физическую активность достаточной интенсивности, чтобы повернуть вспять ожирение и ремоделирование сосудов. Достаточно вспомнить типичного пациента с СН с признаками одышки, отеками нижних конечностей и сниженной толерантностью к физическим нагрузкам. Трудно представить себе, какую физическую активность рекомендовать в таком случае. Проясняют этот вопрос следующие данные.

С 2009 по 2014г в США в Wake Forest School of Medicine проводилось клиническое исследование, направленное на оценку влияния только лишь диеты или диеты в комбинации с аэробной физической нагрузкой, на физическую работоспособность (оценка МПК или VO_{2max}) и качество жизни [19]. В исследование были включены 100 пациентов >60 лет с ИМТ ≥ 30 кг/м², симптомами и признаками СН-сФВ. Длительность наблюдения составила 20 нед. Участники были рандомизированы в 3 группы: группа физической активности — n=26, группа диеты — n=24, группа “физическая нагрузка + диета” — n=25, группа контроля — n=25; закончили исследование 92 пациента. Под физической нагрузкой подразумевалась ходьба 3 раза в нед. по 20 мин, уровень интенсивности которой увеличивался по мере переносимости, и основывался преимущественно на частоте сердечных сокращений. Диетические вмешательства включали низкокалорийную

диету с дефицитом калорий в 400 ккал/день для пациентов из группы диеты и в ~350 ккал/сут. для группы диета+упражнения, но не менее 1000 ккал/сут. Диета обеспечивала ~1,2 г белка/кг идеальной массы тела, от 2% до 30% суточного калоража за счет жиров, и остальное — за счет углеводов. Участники, рандомизированные в группу контроля, не получали ни диеты, ни дополнительной физической активности и добровольно согласились не модифицировать свой образ жизни в течение 20 нед.

Результаты выполненной работы имеют большой практический интерес.

Приверженность физическим нагрузкам и соблюдению диетических рекомендаций была высокой — 84% и 99%, соответственно. Величина МПК возросла в обеих группа вмешательства: в группе физической активности МПК составило 1,2 мл/кг массы тела/мин — 95% ДИ 0,7–1,7 (p<0,001); в группе диеты — 1,3 мл/кг массы тела/мин — 95% ДИ 0,8–1,8 (p<0,001). В группе диета + физические нагрузки наблюдался аддитивный эффект: МПК составило 2,5 мл/кг массы тела/мин [19].

Для оценки динамики массы тела у обследуемых пациентов авторы использовали двухкомпонентную модель анализа состава тела, согласно которой выделяют тощую массу тела (безжировую) и жировой компонент. В группе диеты тощая масса тела (-2 кг), масса жира и процент жировой массы (-5 кг) достоверно снизились, в то время как процент тощей массы тела достоверно вырос. В группе только физической нагрузки, масса жира снизилась (-2 кг). В группе диеты толщина подкожного жира на бедрах (-16 см), мышц на бедрах (-6 см), абдоминального подкожного жира (-5 см) и висцерального жира достоверно уменьшились (-31 см).

Масса тела снизилась на 7% (7 кг) в группе диеты, на 3% (4 кг) в группе физических нагрузок, на 10% (11 кг) в группе “диета + физические нагрузки” и на 1% (1 кг) в группе контроля.

При увеличении МПК наблюдалась положительная корреляционная связь с увеличением процентного соотношения тощей массы тела ($r=0,32$; $p=0,003$). Не было зарегистрировано серьезных нежелательных реакций. Качество жизни, которое оценивалось по опросникам, статистически значимо не отличалось в группе диеты + физической нагрузки.

В группе диеты масса ЛЖ по данным магнитно-резонансной томографии (-4 г) и относительной толщины стенки ЛЖ по данным эхокардиографии достоверно снизилась, а соотношение Е/А достоверно повысилось. Других достоверных изменений по данным магнитно-резонансной томографии или эхокардиографии не выявлено. Уменьшение симптомов СН наблюдалось как в группе диеты, так и в группе физической нагрузки. Множественный

регрессионный анализ показал, что изменение общей массы тела было единственным независимым предиктором изменения МПК.

Был сделан вывод о безопасности и эффективности низкокалорийной диеты и расширении физических нагрузок у пожилых пациентов с ожирением и хронической, стабильной СН-сФВ. Такой подход к терапии статистически значимо приводил к улучшению переносимости физической нагрузки. Комбинация диета + физическая нагрузка приводила к повышению физической работоспособности при СН-сФВ.

Таким образом, данные клинических исследований среди пациентов с СН-сФВ свидетельствуют об эффективном и безопасном применении диеты и индивидуально подобранного режима физических нагрузок.

Худеть или не худеть...

Ожирение — признанный независимый фактор риска развития и прогрессирования СН, однако долгосрочные эффекты снижения массы тела в отношении течения СН неизвестны. Лечение ожирения и нарушений углеводного обмена входит в перечень рекомендаций экспертов по предотвращению развития СН — Па, С класс рекомендаций, наряду с лечением АГ, дислипидемии — I А класс рекомендаций, отказа от курения и уменьшения употребления алкоголя — I С класс рекомендаций [1].

В качестве первичной профилактики, в целях предотвращения развития СН, лечение ожирения рассматривают как патогенетически обусловленный подход. Однако в вопросе вторичной профилактики СН, замедления скорости прогрессирования СН при эффективном влиянии требуются дальнейшие исследования.

За последние 15 лет большое количество исследований и мета-анализов показали, что лица с избыточной массой тела и ожирением I-II ст. имеют лучший прогноз, чем худые пациенты [23]. По данным исследования I-PRESERVE среди 4109 пациентов с СН, наибольшее число неблагоприятных исходов наблюдалось в группах с наиболее низким (ИМТ <25 кг/м²) и наиболее высоким ИМТ (ИМТ >30 кг/м²). Это феномен получил название “парадокс ожирения” [24]. У пациентов с СД-2 этот феномен не наблюдался [25]. По данным мета-анализа 14 исследований, опубликованного в 2014г и включившего в себя данные 23976 пациентов (средний возраст 66,8 лет, 32% женщин) с II или III ФК NYHA повышение ИМТ ассоциировано с низким риском общей смертности как у пациентов с СН-снФВ, так и СН-сФВ, с наименьшим риском смерти у лиц с ИМТ между 30 и 34,9 кг/м² [26].

Однако при оценке ожирения по показателям окружности талии (ОТ) и отношения ОТ к окружности бедер (ОБ) (ОТ/ОБ), “парадокс ожирения” отсутствовал [1]. Встает закономерный вопрос: чем объяснить полученные результаты, на что ориенти-

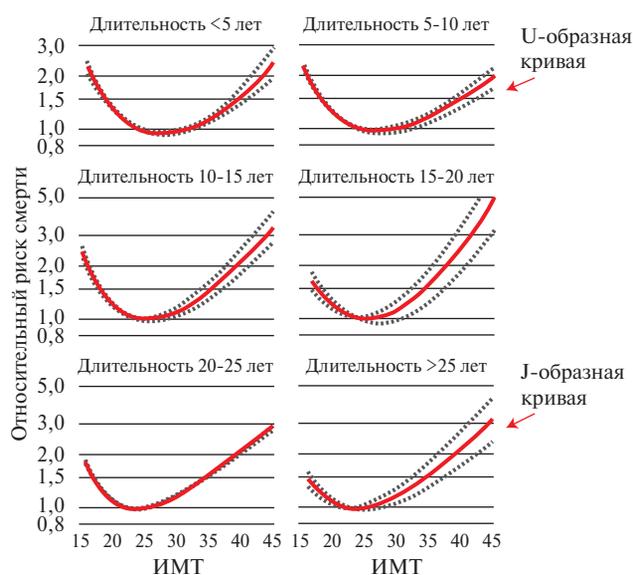


Рис. 3 Кривая зависимости между величиной ИМТ и смертностью при различной длительности наблюдения, адаптировано по [27].

роваться в лечении пациентов с СН? Известно, что показатель ИМТ может приводить как к гиподиагностике ожирения — саркопеническое ожирение, так и к гипердиагностике — у спортсменов с увеличением мышечной массы. В связи с этим показатель ИМТ имеет свои ограничения для прогностического применения.

Представляют интерес результаты проведенного в 2016г систематического обзора, целью которого было изучение формы кривой зависимости между ИМТ и смертностью [27]. В анализ были включены результаты 230 когортных исследований. Полученные данные свидетельствовали о том, что самый низкий риск смертности наблюдали при ИМТ 22-23 кг/м² в когорте никогда не куривших пациентов; при наблюдении за этой группой в течение 20 лет — самый низкий уровень смертности регистрировали при ИМТ 20-22 кг/м². Авторы подчеркивают, что кривая зависимости между ИМТ и смертностью имеет J-образную форму. U — образная кривая наблюдалась в исследованиях с высоким риском систематических ошибок, среди которых: отсутствие учета анамнеза курения у пациентов, малая медиана длительности исследований (<5 лет), отсутствие учета динамики ИМТ (только исходные величины), отсутствие подтверждения истинного объема жировой ткани по данным импедансометрии (рисунок 3).

Заключение

Рациональным подходом к улучшению исходов у пациентов с СН-сФВ является лечение, направленное на устранение патофизиологических механизмов, лежащих в основе ведущих клиниче-

ских симптомов и жалоб пациента. Необходима терапия, ориентированная на фенотип СН. Обратив взгляд вперед, становится ясно, что для улучшения прогноза и качества жизни пациентов, в арсенале врача должны быть рычаги воздействия на ключевые факторы риска прогрессирования СН. Среди них выделяют АГ и ожирение. Подбор

патогенетически обоснованной антигипертензивной терапии и немедикаментозных методов воздействия на ожирение пациентам с СН-сФВ позволят повысить качество и продолжительность их жизни. Результаты клинических исследований позволяют судить о безопасности и эффективности такого подхода.

Литература

1. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J Advance Access* 2016; 1-85.
2. Shah J, Katz H, Deo C, et al. Phenotypic Spectrum of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin* 2014; 10(3): 407-18.
3. Samson R, Jaiswal A, Ennezat V, et al. Clinical Phenotypes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(1): 24-30.
4. Yusuf S, Koon KT, Pogue J, et al. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
5. Oparil S, Kjeldsen SE, Hedner T, et al. ONTARGET, TRANSCEND and PROFESS — Clarifying, confusing or misleading? *Blood Pressure* 2009; 18(1-2): 4-6.
6. Nedogoda S. PPAR- γ -activation — the key benefit of telmisartan and its combination. *Atmosphere. Cardiology News* 2016; 1: 21-5.
7. Neutel JM and the TEAMSTA Severe HTN Study Investigators. Single-Pill Combination of Telmisartan/Amlodipine in Patients With Severe Hypertension: Results From the TEAMSTA Severe HTN Study. *J Clin Hypertens* 2012; 14(4): 206-15.
8. Upadhy B, Haykowsky J, Eggebeen J, Kitzman W. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: more than a heart problem. *J Geriatr Cardiol* 2015; 12(3): 294-304.
9. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction. Results from the Ibesartan in Patients with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) Trial. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 324-31.
10. Neeland I, Gupta S, Ayers CR, et al. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 800-7.
11. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernández A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005; 112: 375-83.
12. Upadhy B, Haykowsky MJ, Eggebeen J, et al. Sarcopenic Obesity and the Pathogenesis of Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep* 2015; 12(3): 205-14.
13. Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, et al. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res* 2004; 12: 1995-2004.
14. Bowen S, Rolim NP, Fischer T, et al. Heart failure with preserved ejection fraction induces molecular, mitochondrial, histological, and functional alterations in rat respiratory and limb skeletal muscle. *Eur J Heart Fail* 2015; 10: 55-70.
15. Dalos D, Mascherbauer J. Functional Status, Pulmonary Artery Pressure, and Clinical Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC* 2016; 68(2): 189-99.
16. Weisbrod RM, Shiang T, Al Sayah L, et al. Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity. *Hypertension* 2013; 62: 1105-10.
17. Nordstrand N, Gjevestad E, Hertel JK, et al. Arterial stiffness, lifestyle intervention and a low-calorie diet in morbidly obese patients—a nonrandomized clinical trial. *Obesity* 2013; 21: 690-7.
18. Sanguankee A, Lazo M, Upala S, et al. Effects of visceral adipose tissue reduction on CVD risk factors independent of weight loss: The Look AHEAD study. *Endocrine Research* 2016; 3: 10-20.
19. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(1): 36-46.
20. Kosek DJ, Kim JS, Petrella JK, et al. Efficacy of 3 days/wk resistance training on myofiber hypertrophy and myogenic mechanisms in young vs. older adults. *J Appl Physiol* 2006; 101: 531-44.
21. Kitzman D, Brubaker P, Morgan T, et al. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 659-67.
22. Kitzman D, Brubaker P, Herrington D, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: A randomized, controlled, single-blind trial. *JACC* 2013; 62: 584-92.
23. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res* 2016; 118: 1752-70.
24. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction. Results from the Ibesartan in Patients with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) Trial. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 324-31.
25. Zamora E, Lupón J, Enjuanes C, et al. No benefit from the obesity paradox for diabetic patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016; 10: 34-45.
26. Padwal R, McAlister FA, McMurray JJV, et al. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Intern J Obesity* 2014; 38: 1110-4.
27. Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ* 2016; 31: 1-17.

Опечатка

В статье “Изучение приверженности терапии у пациентов с метаболическим синдромом на примере нового комбинированного антигипертензивного препарата рамиприла и амлодипина по результатам наблюдательного исследования ГРАНАТ-1”, авторы Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Захарова А. В., Лерман О. В., Гарганеева А. А., Гомова Т. А., Дроздец-кий С. И., Чесникова О. И. от имени рабочей группы исследования ГРАНАТ-1, опубликованной в журнале *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2017; 16(1): 67-73, допущена опечатка в инициалах одного автора. Вместо Чесникова О. И. следует читать Чесникова А. И.